

07.10.2004

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

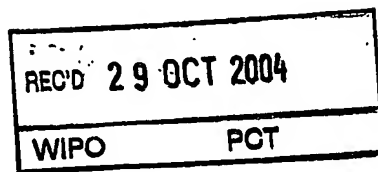
別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日
Date of Application: 2003年 8月 7日

出 願 番 号
Application Number: 特願2003-288882
[ST. 10/C]: [JP2003-288882]

出 願 人
Applicant(s): 旭化成株式会社

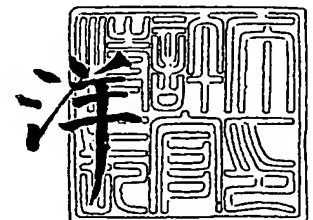


PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年 9月21日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

小 川



BEST AVAILABLE COPY

【書類名】 特許願
【整理番号】 X1030996
【提出日】 平成15年 8月 7日
【あて先】 特許庁長官 殿
【国際特許分類】 B29C 55/02
【発明者】
 【住所又は居所】 神奈川県川崎市川崎区夜光 1 丁目 3 番 1 号 旭化成株式会社内
 【氏名】 石原 尚子
【発明者】
 【住所又は居所】 神奈川県川崎市川崎区夜光 1 丁目 3 番 1 号 旭化成株式会社内
 【氏名】 仲野 靖浩
【特許出願人】
 【識別番号】 000000033
 【氏名又は名称】 旭化成株式会社
 【代表者】 蛭田 史郎
【手数料の表示】
 【予納台帳番号】 011187
 【納付金額】 21,000円
【提出物件の目録】
 【物件名】 特許請求の範囲 1
 【物件名】 明細書 1
 【物件名】 図面 1
 【物件名】 要約書 1

【害類名】 特許請求の範囲**【請求項 1】**

有機高分子化合物からなる少なくとも一枚の多孔膜と、これに隣接する少なくとも一枚の支持多孔膜とからなる複合多孔膜であって、多孔膜に隣接する支持多孔膜面の少なくとも一部において、多孔膜を構成する有機高分子化合物が支持多孔膜中に侵入しており、多孔膜の膜平面を顕微鏡写真により観察した場合の、多孔膜の開孔率は10～90%、平均孔直径 D (μm) は $0.1 \leq D \leq 50$ 、孔直径の標準偏差 σ (μm) は $0 \leq \sigma/D \leq 0.6$ であって、かつ、多孔膜が有する貫通孔の割合が30%以上であり、支持多孔膜は平均孔径 $1 \mu\text{m}$ 以上の連通孔を有することを特徴とする複合多孔膜。

【請求項 2】

請求項 1 に記載の複合多孔膜を用いた血液濾過膜。

【請求項 3】

支持多孔膜上に、有機高分子化合物の疎水性有機溶媒溶液をキャストした後、膜近傍の相対湿度が30～100%の環境下でガスを吹き付けて疎水性有機溶媒を蒸発させ、有機高分子化合物を主成分とする多孔膜を支持多孔膜上に成膜することを特徴とする請求項 1 記載の複合多孔膜の製造方法。

【請求項 4】

支持多孔膜が、有機高分子化合物の疎水性有機溶媒溶液と相溶しない液体を保持していることを特徴とする請求項 3 記載の複合多孔膜の製造方法。

【請求項 5】

有機高分子化合物の疎水性有機溶媒溶液と相溶しない液体が水であることを特徴とする請求項 4 記載の複合多孔膜の製造方法。

【書類名】明細書

【発明の名称】複合多孔膜

【技術分野】

【0001】

本発明は、ミクロンサイズの対象物を効果的、かつ、効率的に分離することのできる分離濾過用の複合多孔膜に関する。さらに詳しくは、各種細菌類や細胞などの分離を効果的、かつ、効率的に分離することができ、しかも、使用時における取り扱いおよび種々のフィルター形態への加工が容易な膜強度を有する複合多孔膜に関する。

【背景技術】

【0002】

細胞を扱う医療領域、バイオプロセス領域、再生医療領域などにおいては、効果的、かつ、効率的な細胞分離技術の開発が重要である。従来、主流であった遠心分離技術に加え、近年では、細胞分離の効率化（濾過作業時間の短縮と低コスト化）を目指した分離用膜材料の開発、抗体で修飾した磁気ビーズを用いる精密細胞分離技術の開発などが精力的に行われている。中でも膜材料による細胞分離は、効率的な細胞分離技術として医療領域（例えば、血液処理フィルター領域）やバイオプロセス領域で広く応用検討が進められている。

【0003】

例えば、医薬品製造分野では、動物細胞を利用してエリスロポエチン、ヒト成長ホルモン、ヒトインシュリン、インターフェロンなどの高付加価値医薬製品を製造するバイオプロセスの開発が盛んに進められている。例えば、浮遊細胞培養法によるバイオプロセスにおいては、培養槽中で大量培養された細胞と、有用成分を含む培地を分離する「細胞分離プロセス」、さらに分離された培地に含まれる有用成分を単離する「精製プロセス」においても種々の膜材料が使用されている。

【0004】

バイオプロセスにおけるこのような細胞分離プロセスおよび精製プロセスに掛かるコストは、トータルの医薬品製造コストにおいて大きなウエイトを占めるため、効率の良い細胞分離および精製プロセスの開発が重要である。具体的には、細胞、細胞由来成分、培養液由来成分などによる目詰まりを全プロセスにわたって効率よく回避できるフィルター構造および濾過システム設計が強く望まれている。

【0005】

フィルターによる上記プロセス、すなわち、細胞分離プロセスから有用成分の精製プロセスにおいて、目詰まりをできるだけ抑え、医薬品の製造コストパフォーマンスを向上させるには、まず培地からの最初の細胞分離を如何に効果的（細胞濃縮率の向上）、かつ、効率的（濾過時間の短縮）に行うかが重要である。このような目的においては、適切なプレフィルターの使用が有効であることが知られており、細胞分離に適した孔径、高い孔径均一性（孔径均一性の高い膜材料には目詰まりの原因となりやすい小孔径部が存在しない）、および高い開孔率を有するメッシュ類がプレフィルターとして使用されることが多い。したがって、細胞分離においても、細胞を効率よく捕捉、分離することのできる孔径と孔径均一性、および迅速な濾過を可能とする高开孔率を有するフィルターが、プレフィルターとしても好ましいと言える。

【0006】

ところが、細胞（一般的に数ミクロンから数十ミクロンのサイズを有する）を分離するフィルターを考えた場合、濾過時における細胞の変形も考慮すると、主に数ミクロンの孔径とその孔径均一性、さらに高开孔率を有するプレフィルターの使用が望ましい。例えば、一般にプレフィルターとしてよく使用される高分子繊維系メッシュフィルターの孔径は、一辺20 μ m弱の正方形孔ものが最も小さいレベルのものであるため、細胞分離用フィルターとして用いた場合、細胞の抜けが多く、効果的なフィルター（またはプレフィルター）として機能しないケースが多い。

一方、金属メッシュフィルターや特殊製法による高分子繊維系メッシュフィルターには

孔径が数 μm のものも存在するが、このような場合には、開孔率が著しく低下しているのが普通であり、フィルターの目詰まりが容易に起こるため、これも効果的な細胞分離フィルターにはなり得ない。

【0007】

メッシュフィルターではない形状のものとして、ポリカーボネートなどの薄膜にイオンビームを照射後、エッチング工程を経て製造される「エッチング膜」は広く知られている。エッチング膜は、均一な円筒状の孔群を有し、孔サイズの均一性も非常に高いが、このエッチング膜は製造プロセス上、数%の開孔率しか得られないため（開孔率を上げようとすれば孔径均一性が失われる）、濾過効率が低く、これも効果的な細胞分離フィルターにはなり得ない。

【0008】

すなわち、数 μm サイズ（例えば、 $1\sim10\mu\text{m}$ 程度）の孔径からなる孔群を有すると共に、高い孔径均一性、かつ、高开孔率のフィルター材料があれば、効果的、かつ、効率的な細胞分離フィルター（またはプレフィルター）として有用となる。

非特許文献1および2には、高分子溶液からの溶媒揮発過程において潜熱が奪われることにより、高分子溶液上に凝縮生成する微小水滴が鑄型となり、最終的に数 μm オーダーの孔径、高い孔径均一性、および高い開孔率を有するハニカム構造多孔薄膜が種々の素材を用いて作成できることが示されている。

【0009】

このような構造を有するハニカム構造多孔薄膜は、効果的、かつ、効率的な細胞分離用フィルター（またはプレフィルター）としての展開が期待される。上記文献には、そのようなハニカム構造多孔薄膜を濾材として、人血液の濾過を行ったところ、優れた白血球の選択的除去能が得られたことが報告されている。これは、数 μm オーダーの均一な孔径を有する新規な多孔薄膜材料を用いることにより、人血液中の白血球（直径約 $15\mu\text{m}$ ）、赤血球（直径約 $7\mu\text{m}$ ）、および血小板（約 $3\mu\text{m}$ ）から白血球のみをサイズ効果によって選択的に捕捉できることを示した興味深い結果であり、新しい血液細胞分離フィルターとしても注目される。

【0010】

そのようなハニカム構造多孔薄膜は、有機高分子化合物の疎水性有機溶媒溶液を平滑な固体基板上（例えばガラス、シリコンウエハー、金属板、高分子固体ゲルなど）にキャストして、相対湿度が $40\sim95\%$ のような高湿度エアーを吹き付けることによりハニカム構造体を基板上に形成させ、それを剥がし取ることで得られる。得られるハニカム構造多孔薄膜の強度は一般に低いため、固体基板上からの剥離はゆっくりと注意深く行わなければ膜破れが生じるうえ、多くの場合、エタノールなどに薄膜を予め湿潤させて剥離性を向上させておく必要がある。すなわち、上記のような平滑固体基板を用いる生産プロセスは、煩雑、かつ、生産安定性に乏しく、当然ながら成膜プロセスの連続化、または高生産性を実現するプロセス化は非常に困難となることが予想される。また平滑固体基板を用いる場合、鑄型となる水滴と固体基板との親和性が不十分であれば、ハニカム構造多孔薄膜の貫通性が不十分になるケースが多く、貫通孔の形成が不十分であれば分離膜材料としての機能を発揮することはできない。

【0011】

特許文献1には、疎水性有機溶媒溶液を水面上に展開して同様にハニカム構造を形成させ、これを $5\text{mm}\phi$ のフレームですくい取ってハニカム構造多孔薄膜を得る方法が示されている。このような水基板による成膜法によると、貫通孔の形成は容易となる傾向が見られるものの、水面上への溶液の均一な展開が難しいため、成膜の大面积化が困難である。加えて、素材によっては溶媒の除去過程において膜の収縮による皺発生が起こるため、この方法も高生産性を実現するプロセス化が非常に困難であることが予想される。

さらに上記のような方法によって得られるハニカム構造多孔薄膜材料は、膜強度が決して高いとは言えない。したがって、それ単独でバイオプロセス領域や医療領域における細胞分離用フィルターとして用いようとすれば、膜破れが高い頻度で起こることが予想され

る上、平膜以外の形態、例えば、ロール状、ブリーツ状、円筒状、袋状などのような形態に加工して使用することも困難である。すなわち、そのままでは実用的な分離膜材料とは言いがたい。

【0012】

【非特許文献1】 Polymer Preprints, Japan Vol. 50, No. 12804 (2001).

【非特許文献2】 Polymer Preprints, Japan Vol. 51, No. 5961 (2002).

【特許文献1】 特開2001-157574公報

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0013】

本発明の課題は、 μm オーダーの孔径、高い孔径均一性および高い開孔率を有することにより、ミクロンサイズの対象物（例えば、培養細胞、血液細胞類）の効果的、かつ、効率的な分離、精密なサイズ分離、および良好な透水性が期待され、しかも十分な力学的強度を有することにより、使用上の取り扱いが容易であり、種々のフィルター形態への加工が可能な分離膜材料を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

【0014】

本発明者らは、上記の目的を達成するために鋭意検討を行った結果、本発明を完成させるに至った。

すなわち、本発明は以下の構成を有する。

(1) 有機高分子化合物からなる少なくとも一枚の多孔膜と、これに隣接する少なくとも一枚の支持多孔膜とからなる複合多孔膜であって、多孔膜に隣接する支持多孔膜面の少なくとも一部において、多孔膜を構成する有機高分子化合物が支持多孔膜中に侵入しており、多孔膜の膜平面を顕微鏡写真により観察した場合の、多孔膜の開孔率は10～90%、平均孔直径 D (μm) は $0.1 \leq D \leq 50$ 、孔直径の標準偏差 σ (μm) は $0 \leq \sigma/D \leq 0.6$ であって、かつ、多孔膜が有する貫通孔の割合が30%以上であり、支持多孔膜は平均気孔径1 μm 以上の連通孔を有することを特徴とする複合多孔膜。

(2) (1)に記載の複合多孔膜を用いた血液濾過膜。

(3) 支持多孔膜上に、有機高分子化合物の疎水性有機溶媒溶液をキャストした後、膜近傍の相対湿度が30～100%の環境下でガスを吹き付けて疎水性有機溶媒を蒸発させ、有機高分子化合物を主成分とする多孔膜を支持多孔膜上に成膜することを特徴とする(1)に記載の複合多孔膜の製造方法。

(4) 支持多孔膜が、有機高分子化合物の疎水性有機溶媒溶液と相溶しない液体を保持していることを特徴とする(3)に記載の複合多孔膜の製造方法。

(5) 有機高分子化合物の疎水性有機溶媒溶液と相溶しない液体が水であることを特徴とする(4)に記載の複合多孔膜の製造方法。

【発明の効果】

【0015】

本発明の複合多孔膜は、ミクロンサイズの孔径と高い孔径均一性および高い開孔率を有し、しかも十分な力学的強度も兼ね備えているため、使用時の取り扱いおよび種々の好ましいフィルター形態への加工が容易である。その結果、各種細胞、細菌類などの効率的、かつ、精密なサイズ分離が可能となる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0016】

本発明の複合多孔膜は、有機高分子化合物からなる少なくとも一枚の多孔膜と、これに隣接する少なくとも一枚の支持多孔膜とからなる。

まず、有機高分子からなる多孔膜（支持多孔膜ではない方）について説明する。

多孔膜が有する孔の形状は、特に外力（例えば、複合多孔膜自体を一軸方向に引っ張る

）を加えない限り円形である。円形とは、完全な真円の他に、孔形状は疎水性有機溶媒溶液の組成や製造条件（例えばガスの吹き付けの強さなど）によって若干変形して楕円状になるが、これも上記の円形に含まれる。

【0017】

多孔膜の膜平面を顕微鏡写真により観察した場合の、多孔膜の開孔率は10～90%、平均孔直径 D (μm) は $0.1 \leq D \leq 50$ 、孔直径の標準偏差 σ (μm) は $0 \leq \sigma/D \leq 0.6$ である。

多孔膜の開孔率は10～90%であり、好ましくは15～80%、より好ましくは20～70%、最も好ましくは25～60%である。開孔率が10%未満であると、濾過速度が遅くなる。開孔率が90%を越えると、多孔膜の強度が著しく低下するため、膜の破損などの原因となる。

【0018】

平均孔直径 D (μm) は $0.1 \leq D \leq 50$ 、好ましくは $0.2 \leq D \leq 30$ 、より好ましくは $0.5 \leq D \leq 20$ 、最も好ましくは $0.8 \leq D \leq 10$ である。 D が $50 \mu\text{m}$ を越えると、一般的なミクロンサイズの細胞などの分離が困難となる。 D が $0.1 \mu\text{m}$ 未満の場合、孔が小さすぎるため、短い濾過時間で効率的な細胞分離が行われなくなる。

孔直径の標準偏差 σ (μm) は $0 \leq \sigma/D \leq 0.6$ であり、好ましくは $0 \leq \sigma/D \leq 0.5$ 、より好ましくは $0 \leq \sigma/D \leq 0.4$ 、最も好ましくは $0 \leq \sigma/D \leq 0.3$ である。 σ/D が 0.6 を越えると、分離対象物質の効率的な分離、さらには精密なサイズ分離性能が不十分となる。

【0019】

本発明の複合多孔膜は、多孔膜に隣接する支持多孔膜面の少なくとも一部において、多孔膜を構成する有機高分子化合物が支持多孔膜中に侵入していることを特徴とする。例えば、複合多孔膜を構成する支持多孔膜が不織布の場合、複合多孔膜における多孔膜の表面を電子顕微鏡で観察すると、多孔膜が不織布の一部の面（繊維部分や繊維交絡部分）に侵入した結果、孔形状が乱れたり、孔が多孔膜の裏面（支持多孔膜側）において閉塞している状態（非貫通構造）を観察することができる。

【0020】

すなわち、本発明の複合多孔膜においては、多孔膜を構成する有機高分子化合物が支持多孔膜の一部に侵入しているため、その侵入部分において、支持多孔膜の一部（例えば、不織布の場合、それを構成する繊維）が多孔膜の孔貫通性を低下させ、孔が閉塞する結果（その状態は、後で述べるように、図1および2で観察される）、多孔膜が有する孔の全てが貫通した状態となることは稀である。

【0021】

本発明の複合多孔膜において、多孔膜が有する貫通孔の割合は30%以上であり、好ましくは40%以上、より好ましくは50%以上、最も好ましくは60%以上である。貫通孔の割合が30%未満であると、濾過速度が低下するだけでなく、本来貫通孔を通過するサイズの対象物が、貫通していない孔に入り込んだまま捕捉された状態になるため、サイズ分離の効果が低下する。なお、貫通孔の割合は、成膜条件（例えば、キャストする疎水性有機溶媒溶液の濃度やキャスト量、溶媒の種類など）によっても影響を受ける。

【0022】

本発明において、「貫通孔」とは、多孔膜のある任意の孔 P に注目した場合、多孔膜の膜平面の電子顕微鏡写真から実測される孔 P の面積（例えば、孔形が円形であればその孔直径 d から計算される $(d/2)^2 \pi$ の値）を $S(P)$ とすると、その孔 P を通して反対側の支持多孔膜の構造が観察できる領域（いわゆる貫通領域）の面積が $S(P)$ の70%以上あるものをいう。

本発明において「貫通孔の割合」とは、多孔膜の膜平面の電子顕微鏡写真から観察される孔のうちの貫通孔の割合をいう。例えば「孔の貫通率が50%」とは、10個の孔があれば、その中の5個が「貫通孔」であることを意味する。

【0023】

多孔膜の膜厚は、好ましくは $0.1 \sim 50 \mu\text{m}$ である。膜厚が小さすぎると膜強度が小さくなり、濾過時における膜の破損の原因となり易い。また、膜厚は平均孔直径 D と相関するため、膜厚が大きすぎると孔径の標準偏差も大きくなり、孔直径の均一性が低下する。

多孔膜を形成する有機高分子化合物としては、用いる疎水性有機溶媒に溶解するものであれば制限されない。例えば、ポリ乳酸、ポリヒドロキシ酪酸、ポリカプロラクトン、ポリエチレンアジペート、ポリブチレンアジペートなどのポリエステル類、ポリウレタン類、ポリ(メタ)アクリル酸エステル類、ポリビニルアセタール類、ポリアミド類、ポリスチレン類、ポリスルホン類、セルロース誘導体類、ポリフェニレンエーテル類、ポリカーボネート類などの単独素材、これらから選ばれる2種以上のポリマーのアロイやブレンド物、または上記ポリマーを形成するモノマーの共重合体などが挙げられるが、上記の例に限定されるものではない。

【0024】

次に、支持多孔膜について説明する。

支持多孔膜は、複合多孔膜の透水量を損なうことなく、多孔膜を支持・補強し、複合多孔膜に十分な力学的強度を付与する機能を有する。したがって、支持多孔膜は、効率的な濾過を実現するために平均気孔径が $1 \mu\text{m}$ 以上、好ましくは $2 \mu\text{m}$ 以上、より好ましくは $4 \mu\text{m}$ 以上、最も好ましくは $6 \mu\text{m}$ 以上の連通孔を有する。平均気孔径が $1 \mu\text{m}$ 未満であると、効率の良い濾過速度が得られなくなる。「平均気孔径」は、パームポロメーター(Porous Materials, Inc. 製)を用い、ASTM-F316-86に記載されているバブルポイント法に準じて測定される値である。

【0025】

連通孔とは、支持多孔膜の一方の膜面から反対側の膜面にかけて連通した孔のことであって、その連通孔を通して液体やガスが通過することができるのであれば、その孔の膜表面の形状や膜内部の構造はどのようなものであってもよい。

複合多孔膜を構成する支持多孔膜の膜厚は、大きすぎると種々のフィルター形態への加工性が低下し、しかも濾過速度が低下する場合があるので、膜厚は 5mm 以下が好ましく、 3mm 以下がより好ましく、 1mm 以下が最も好ましい。支持多孔膜が薄すぎると、支持層としての役割を果たせなくなる傾向があるため、好ましくは $1 \mu\text{m}$ 以上、より好ましくは $5 \mu\text{m}$ 以上、最も好ましくは $10 \mu\text{m}$ 以上である。

【0026】

支持多孔膜の具体例としては、天然繊維、合成高分子繊維、再生高分子繊維、ガラス繊維に代表される無機繊維、有機/無機複合繊維などより得られる不織布、例えば、有機高分子素材を、熱溶融した状態、溶媒によって溶解した溶液状態、可塑剤を用いて可塑化した状態などから、発泡法、相分離法(熱誘起相分離法や湿式相分離法)、延伸法、焼結法などによって得られる三次元網状連続孔を有する多孔質体(多孔質膜)が挙げられる。同様に、天然繊維、合成高分子繊維、再生高分子繊維、ガラス繊維、有機/無機複合繊維などより得られる織布や編布、さらに有機素材、無機素材、金属素材、それらのハイブリッド素材からなる各種メッシュ類などが挙げられる。

【0027】

支持多孔膜に用いられる有機高分子素材としては、例えば、ポリアルキレンテレフタレート類、ポリカーボネート類、ポリウレタン類、ポリ(メタ)アクリル酸エステル類、ポリアクリロニトリル、ポリビニルアルコール、ポリビニルアセタール、ポリエステル類、ポリアミド類、ポリスチレン、ポリスルホン類、セルロースおよびセルロース誘導体類、ポリフェニレンエーテル類、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリフッ化ビニル、ポリ塩化ビニル、ポリフッ化ビニリデンなど、これらを構成するモノマーの共重合体、さらには上記高分子の1種または2種以上のアロイ、ブレンドなどが挙げられるが、上記の例に限定されるものではない。

【0028】

支持多孔膜として好ましいものとして、不織布、織布、メッシュ類が挙げられる。それ

を構成する繊維自体を形成する有機高分子素材としては、例えば、ポリエチレンテレフタレート、ポリプロピレン、セルロース誘導体、ポリアミド、ポリアクリロニトリルなどが挙げられ、そのうち、ポリエチレンテレフタレートは特に好ましい。

支持多孔膜にて特に積極的に分離性能を発現させない場合には、濾過対象液の濾過効率を上げるために、濾過抵抗の少ない、粗大な連通孔と適度な強度を有する支持多孔膜が好ましい。具体的には、有機高分子繊維より得られる不織布、織布、メッシュフィルター類が挙げられ、不織布が好ましい。

【0029】

支持多孔膜に積極的な分離性能を発現させる場合、例えば、濾過対象液がまず支持多孔膜内を流れ、引き続き多孔膜によって分離されるような濾過システムに適用する場合、支持多孔膜によって多孔膜で分離されるサイズより大きな粒子を分離または吸着させるというプレフィルター効果を、支持多孔膜に発現させることにより、多孔膜の目詰まりを防止したり、分離効率を上げることが可能となる。

本発明の複合多孔膜は、多孔膜と支持多孔膜とが複合化されているものであり、多孔膜に隣接する支持多孔膜面の少なくとも一部において、多孔膜を構成する有機高分子化合物が支持多孔膜中に侵入することによって、両者が接着した構造が存在する。この構造の存在は、多孔膜の電子顕微鏡観察によって確認することができ、この構造の存在によって多孔膜と支持多孔膜の高い接着性が発現する。

【0030】

複合多孔膜は、濾過条件や濾過対象物に応じて種々の構造、例えば、支持多孔膜の両側が多孔膜によって挟まれた構造、多孔膜の上に、さらに多孔膜が積層された構造などをとることが可能である。

支持多孔膜または多孔膜が複数存在する場合は、それぞれの支持多孔膜、または多孔膜の孔径、平均気孔径、膜を構成する物質などは同一であっても、異なってもよい。

本発明の複合多孔膜の膜厚は、厚すぎると種々の形態への加工特性が低下し、濾過速度が低下する可能性があるため、その膜厚は5 mm以下が好ましく、3 mm以下がより好ましく、1 mm以下が最も好ましい。一方、薄すぎると取り扱い性および加工性が低下するので、その膜厚は1 μ m以上が好ましく、5 μ m以上がより好ましく、10 μ m以上が最も好ましい。

【0031】

本発明の複合多孔膜は、加工に対して十分な強度を有するので、平膜形状のものを中空糸状、袋状、ブリーツ状、その他の種々の形態に加工することができる。例えば、同じ大きさの四角形状に切断した2枚の複合多孔膜を、内側を支持多孔膜（例えば、不織布）にして重ね合わせ、3辺をヒートシールして封じれば、内側に不織布が存在し、その全周囲を多孔膜が覆った袋状シートを得ることができる。また、扇形に切断した1枚の複合多孔膜を丸めて2つの弦の部分の部分をヒートシールすれば、ロート構造（円錐構造）のものが得られる。長方形の複合多孔膜の丸めて相対する2辺をヒートシールすると、筒状（中空糸状）のものが得られ、様々な用途に利用することが可能となる。

【0032】

複合多孔膜を単独（1枚）で濾過材料として使用してもよく、複数枚を重ね合わせて種々の層構造を構築して使用してもよい。さらに、複合多孔膜の1枚以上とそれを構成する支持多孔膜単体の1枚以上とを重ね合わせる（組み合わせる）ことにより、様々な性能の濾過材料を提供することも可能となる。

次に、本発明の複合多孔膜の製造方法について説明する。

多孔膜と支持多孔膜の複合化法として、1) 多孔膜と支持多孔膜を別途準備し、それぞれを接着する方法、2) 支持多孔膜上に多孔膜を形成して、接着と膜形成を同時に行う方法などがある。2)の方法で製造された複合多孔膜は、強度や透水量を低下させることなく、簡便に複合化された膜を製造することが可能である。

【0033】

本発明の複合多孔膜の製造方法は、(a) 支持多孔膜上に、有機高分子化合物の疎水性

有機溶媒溶液をキャストした後、(b) 膜近傍の相対湿度が30～100%の環境下でガスを吹き付けて疎水性有機溶媒を蒸発させ、有機高分子化合物を主成分としてなる多孔膜を支持多孔膜上に成膜することからなる。

本発明に用いられる「有機高分子化合物の疎水性有機溶媒溶液」とは、支持多孔膜上に成膜する多孔膜の主成分となる有機高分子化合物を、疎水性有機溶媒に溶解させた溶液である。その濃度は0.01～30wt%が好ましく、0.05～15wt%がより好ましく、0.1～5wt%が最も好ましい。濃度が0.01wt%未満であると、多孔膜の孔規則性が低下する場合があります、また膜強度が低下する場合がある。一方、濃度が30wt%を越えると、規則的なハニカム構造を形成しにくくなる場合がある。

【0034】

「疎水性有機溶媒」とは、水と任意の割合で相溶しない（均一化しない）有機溶媒であって、多孔膜を形成する有機高分子化合物を溶解する溶媒であれば限定されない。ただし、相対湿度30～100%においてガスを吹き付けながら溶媒を蒸発させるため、蒸発除去が比較的容易にできる、揮発性が高い疎水性溶媒が好ましい。このような溶媒として、例えば、クロロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタンなどの塩化物またはフッ化物といったハロゲン系有機溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン、*n*-ヘキサン、シクロヘキサン、メチルシクロヘキサン、デカリンなどの炭化水素系溶媒、酢酸エチル、酢酸ブチルなどのエステル系溶媒、メチルイソブチルケトンなどの非水溶性ケトン系溶媒などの1種または2種以上の混合物が挙げられる。中でもクロロホルムおよびトルエンが好ましく、特にクロロホルムは溶解できる有機高分子化合物の種類が多く、蒸発除去もさせやすいのでより好ましい。但し、クロロホルムは比重が約1.5であり、孔の鑄型となる微小水滴（比重1）の比重よりもかなり大きいので、多孔膜が貫通しにくいことがある。その場合には、溶媒蒸発の過程において溶液比重を調整できる異種溶媒、例えば、トルエンなどを予めクロロホルムに1～20wt%加えておくことと貫通孔の割合を高めることに対して効果的である。

【0035】

本発明によると、まず(a) 有機高分子化合物の疎水性有機溶媒溶液を、支持多孔膜上にキャストする。キャストする方法は、支持多孔膜上に均一、かつ、完全に溶液が展開される方法であればよく、限定されない。溶液の粘度が低い場合には、そのまま支持多孔膜上に流し込む。粘度が高い場合には、ブレードコーターなどを用いて均一に展開する。

疎水性有機溶媒溶液を支持多孔膜にキャストする場合、疎水性有機溶媒溶液が支持多孔膜の孔内に入り込むことにより、孔を閉塞させないことが必要がある。これを達成する方法としては、1) 支持多孔膜の素材として、疎水性有機溶媒溶液に濡れにくいものを用いる方法、2) 疎水性有機溶媒溶液の粘度を高くする方法、3) 疎水性有機溶媒溶液と相溶しない液体を予め支持多孔膜に保持させて、支持多孔膜が有する内部孔を該液体で満たしておく方法が挙げられる。

【0036】

特に本発明において、支持多孔膜として好ましい粗大な連通孔を有する支持多孔膜（例えば、不織布や織布）を用いる場合は、支持多孔膜に疎水性有機溶媒溶液が容易に染み込み易くなるため、上記3)の方法を用いることが有効である。この3)の方法を用いると、疎水性有機溶媒溶液が支持多孔膜の内部に進入することを防ぐので、該溶液を支持多孔膜上に薄く平滑にキャストすることができる。そのため、多孔膜を平滑に支持多孔膜上に形成することができ、最終的に有機高分子化合物が支持多孔膜を閉塞させることがない。

上記3)の方法において、「疎水性有機溶媒溶液と相溶しない液体」とは、該溶液と任意の量にて混ぜ合わせても均質な溶液にならず、かつ、多孔膜の主成分となる有機高分子化合物をほとんど溶解しない液体のことをいう。相溶しない液体は、用いられる疎水性有機溶媒の種類に応じて選択されるので限定されるものではないが、多孔膜を成膜後、乾燥や洗浄によって容易に支持多孔膜内部から除去できるものが好ましい。

【0037】

鑄型となる水滴との親和性が高ければ多孔膜が貫通孔を形成しやすいので、例えば、水

や、塩化ナトリウムなどの各種塩類を含む水溶液、ポリエチレングリコールなどの水溶性液状ポリマー、またはそれらの水溶液などが相溶しない液体として好ましい。

工業的に取り扱うには単純な組成のものが好ましく、水がとりわけ好ましい。なお相溶しない液体は、有機高分子化合物を溶解しないことが要求されるものの、疎水性有機溶媒溶液と該液体が成膜時に接したときに、疎水性有機溶媒溶液中の有機高分子化合物が該液体に実質上殆ど移動することがなければ、該液体は、有機高分子化合物をわずかに溶解するものであってもよい。

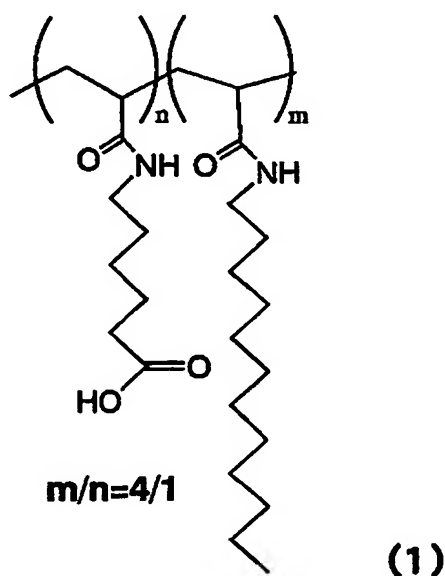
【0038】

疎水性有機溶媒溶液と相溶しない液体を支持多孔膜に保持させる方法としては、支持多孔膜を予めこの液体に充分浸漬して、これを取り出して用いてもよく（この浸漬時に超音波照射を施せば支持多孔膜内部にさらに効果的に液体を保持させることができる）、疎水性有機溶媒溶液をキャストする前に支持多孔膜に直接該液体を垂らして染み込ませてもよく、該液体を噴霧状にて十分に吹き付けて保持させてもよい。

本発明に用いられる疎水性有機溶媒溶液に溶解する物質であれば、多孔膜の成膜安定性向上、強度向上、表面改質（例えば、親水性付与）、韌性付与などの目的で、その他の添加剤を加えてもよい。例えば、*Mater. Sci. Eng.*, C8-9巻, 495ページ（1999年）に記載されたビスヘキサデシルアンモニウムブロミドをはじめとする両親媒性化合物の1種または2種以上を加えると、多孔膜の成膜安定性および孔サイズや孔形状均一性が高くなるので好ましい。特に化学式（1）のポリアクリルアミド系両親媒性化合物は好ましい両親媒性化合物として挙げられる。

【0039】

【化1】



【0040】

上記両親媒性化合物を疎水性有機溶媒溶液に加える場合、有機高分子化合物と両親媒性化合物の組成比（有機高分子化合物／両親媒性化合物（wt/wt））は限定されないが、好ましくは99/1～50/50（wt/wt）の範囲内である。99/1よりも両親媒性化合物が少ないと、均一な多孔膜が形成されにくくなり、50/50よりも両親媒性化合物が多いと、多孔膜の力学強度が低下し膜破れを起こしやすくなる。

次に、（b）支持多孔膜上にキャストした疎水性有機溶媒溶液にガスを吹き付けて疎水性有機溶媒を蒸発させ、その過程にてハニカム状の孔構造を有する多孔膜を形成させる。

使用されるガスは、疎水性有機溶媒溶液に吹き付けることにより疎水性有機溶媒を効果的に蒸発させることができるのであれば、どのようなガスをを用いてもよい。ただし、成膜

の過程において、多孔膜、支持多孔膜および疎水性有機溶媒溶液に対して化学的に不活性であるものが好ましい。具体的なガスとしては、空気、窒素、酸素、ヘリウム、アルゴンなどやそれらの混合ガスが挙げられ、コストパフォーマンスを考慮すれば、空気が好ましい。

【0041】

ガスを疎水性有機溶媒溶液に吹き付ける方法としては、供給ガス側にポンプを設置して適当なノズルからガスを供給して吹き付ける方法、逆に密閉タイプの恒温恒湿ボックスなどを用いる場合には、ボックス内を減圧して外部から該ガスを吸入し、適当なノズルを経由して疎水性有機溶媒溶液に吹き付ける方法などが用いられる。

ガスを吹き付ける際には、膜近傍の相対湿度が30～100%の環境下で行う。相対湿度が30%未満の場合、孔を形成するための鑄型となる水滴の成長が不十分になるため、ハニカム構造が形成されにくくなったり、孔の貫通性が悪くなる。

【0042】

「膜近傍の相対湿度が30～100%の環境下」は、恒温恒湿ボックスなどでの閉鎖系内で設定されてもよく、同時に吹き付けるガスの相対湿度を高くすることによって、キャストされた疎水性有機溶媒溶液の液面近傍（液面から垂直方向に約2cm離れた位置）の相対湿度が30～100%となるように設定されてもよい。後者の方法は、大掛かりな装置を必要としないので好ましい。

ガスを吹き付けることによって、疎水性有機溶媒が蒸発し、ハニカム孔が形成される。孔が形成された後、風乾する。

【0043】

本発明の製造方法において用いられる支持多孔膜および得られる複合多孔膜には、透水性向上、選択的官能基の導入による分離性能向上、生体物質などの付着性の抑制などといった製造プロセス上または使用上の種々の要請に応じて、親水化に代表される様々な表面改質を施すことができる。

特に本発明において好ましく使用される複合多孔膜の製造方法、すなわち、支持多孔膜に水を保持させて多孔膜を成膜する場合、支持多孔膜の疎水性が強いと支持多孔膜内部に均一に水を保持させることができず、多孔膜を形成させるための疎水性有機溶媒溶液が支持多孔膜内部に染み込む。そのため、疎水性有機溶媒溶液を支持多孔膜上に平滑に保持し難くなり、所望の形態の複合多孔膜の製造が困難になる場合がある。この場合には、支持多孔膜表面に親水化処理を施し、保水性を上げることが好ましい。

【0044】

上記のような製造上の理由に基づき、予め支持多孔膜に親水化処理を施す場合、または得られる複合多孔膜の実使用上における性能向上（透水性向上、血液適合性向上、タンパク非吸着性向上など）のために親水化処理を施す場合には、必要に応じて適当な親水性官能基を膜表面に導入することが好ましい。

親水性官能基を膜表面に導入する具体的な方法としては、(a) 膜基材表面に元来存在する官能基に高分子反応によって親水性官能基などを導入する方法、(b) 膜基材の表面に電子線や γ 線を照射してラジカルを発生させ、これに親水性官能基を有するモノマーを作用させてグラフト重合する方法、(c) 膜基材表面に必要な開始剤基を導入した後、必要に応じて触媒などを加えて行う種々のリビング重合法（例えば、リビングラジカル重合法やリビングアニオン重合法）にて親水性官能基を有するモノマーをグラフト重合する方法、(d) 膜基材表面に含浸法やスプレー法を用いて親水性官能基を有するポリマーをコーティングする方法などが挙げられる。特に(d)のコーティング法は、コーティング用ポリマーの合成反応時において導入したい親水性官能基の種類や量、重合連鎖分布なども容易に設計でき、さらにコーティングプロセス自体も簡便で、生産性も高くなるので好ましい。

【0045】

支持多孔膜または複合多孔膜の親水化処理にコーティング法を用いる場合、そのコーティング用ポリマーの合成に用いられる親水性官能基含有モノマーは制限されるものではない。

いが、特に非イオン性親水性官能基を有するものが好ましい。このような化合物として、例えば、2-ヒドロキシエチルメタクリレートや2-ヒドロキシプロピルメタクリレートのようなアルコール性水酸基を有する(メタ)アクリル酸エステル類、(メタ)アクリルアミド、N-1置換(メタ)アクリルアミド、N,N-ジメチルアクリルアミド、N,N-ジエチルアクリルアミドなどのN,N-2置換(メタ)アクリルアミドなどの(メタ)アクリルアミド類、 $-CH_2CH_2O-$ の繰り返し単位数1~100のポリオキシエチレン基を有するアルコキシポリエチレングリコールの(メタ)アクリル酸エステル類などが挙げられる。

【0046】

コーティング用ポリマーの親水性が高すぎる場合には、実際の濾過における濾液へのコーティング剤の溶出が問題になる場合があるので(特に医療用途においては低溶出性が重要)、溶出性を抑制するためなどの目的に、その他の疎水性モノマー類を適量共重合させてコーティング用ポリマーを合成するのが好ましい。

本発明の製造方法に用いる支持多孔膜、または得られる複合多孔膜を表面修飾する方法としてコーティング法を用いる場合には、予めコーティング用ポリマーを合成し、これを適当な溶媒に溶解してコーティング溶液を調製する。

【0047】

支持多孔膜に予め親水化処理を施す場合、コーティング溶液のポリマー濃度は0.01~50wt%が好ましく、0.1~30wt%がより好ましく、0.5~20wt%が最も好ましい。コーティング溶液濃度が0.01wt%未満では、コーティングが不十分となり、支持多孔膜の膜表面が部分的に露出しやすくなる。濃度が50wt%を越えると、溶液粘度が高くなるため、支持多孔膜への均一なコーティングが困難になったり、支持多孔膜の孔が閉塞しやすくなる。

【0048】

得られる複合多孔膜に親水化処理を施す場合には、コーティング溶液のポリマー濃度は0.01~10wt%が好ましく、0.05~5wt%がより好ましく、0.1~1wt%が最も好ましい。コーティング溶液濃度が0.01wt%未満であると、コーティングが不十分となり、多孔膜の表面が部分的に露出しやすくなる。コーティング溶液濃度が10wt%を越えると、溶液粘度が高くなるため、多孔膜への均一なコーティングが困難になり、さらに多孔膜の孔も閉塞しやすくなる。

支持多孔膜または複合多孔膜へのコーティングの方法としては、コーティング溶液にコーティング対象となる多孔膜(支持多孔膜または複合多孔膜)を浸漬する方法、多孔膜を適当なフィルターホルダーにセットして、これにコーティング溶液を通過させる方法、多孔膜に該溶液をスプレー法にて吹き付ける方法などが挙げられるが、簡易的に均一性の高いコーティングを行うためには浸漬法が好ましい。

【0049】

コーティング用ポリマーは、適当な溶媒に溶解後、コーティングによって支持多孔膜または複合多孔膜の少なくとも表面部分に必要とする量の親水性官能基を導入できるのである。その種類や組成は限定されるものではない。コーティング用ポリマーとしては、既述の親水性官能基含有モノマーの1種もしくは2種以上を重合して得られる、ホモポリマーもしくはコポリマー、または親水性官能基含有モノマーの1種または2種以上と疎水性官能基含有モノマーを共重合して得られる、溶出性がコントロールされたコポリマーが好ましい。コーティング用ポリマーがコポリマーの場合、ランダムコポリマーでも、ブロックコポリマーであってもよい。

【0050】

コーティング用ポリマーの分子量は、重量平均分子量(Mw)が好ましくは $1.0 \times 10^3 \sim 2.0 \times 10^6$ 、より好ましくは $5.0 \times 10^3 \sim 1.5 \times 10^6$ 、最も好ましくは $1.0 \times 10^4 \sim 1.0 \times 10^6$ である。Mwが 1.0×10^3 未満の場合、分子鎖の絡み合い効果が小さくなるため多孔膜表面部分への固定化が不十分となり、使用時のコーティング用ポリマーが溶出する場合がある。Mwが 2.0×10^6 を越えると、溶媒への

溶解性が低下して溶液の均一性が低下することがあり、また溶液粘度が高くなりすぎてフィルター基材表面への均一なコーティングができなくなる場合がある。Mwは、ゲルパーミエーションクロマトグラフィー法（GPC，標準ポリスチレン換算）により得られる値である。

【0051】

コーティング用ポリマーを溶解する溶媒としては、支持多孔膜または複合多孔膜、特に複合多孔膜を構成する多孔膜を著しく膨潤させたり、溶解させないもの、しかもコーティング用ポリマーを十分に溶解するもの、さらにその溶媒を最終的に多孔膜より除去できるものであれば限定されない。コーティング用ポリマーの種類に対応して様々な溶媒を使用することができる。例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノールなどのアルコール類、アセトン、メチルエチルケトンなどのケトン類、酢酸エチルなどのエステル類、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、ヘキサン、シクロヘキサン、メチルシクロヘキサン、デカリンなどの脂肪族炭化水素類、クロロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類、ジメチルスルホキシドなどの含硫黄系溶媒、N，N-ジメチルホルムアミド、N，N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類などの1種または2種以上を混合したものが挙げられる。なかでもアルコール類は適度な乾燥速度、取り扱いの容易さ、親水性官能基を有するポリマーとの親和性が高いといった点から好ましく、特に人体への毒性が少ないエタノールは実用上非常に好ましい。必要であれば、溶媒の親疎水性の微調整を行う目的などで、水を適量混合してもよい。

【0052】

コーティングのプロセスとしては、予め適切な濃度に調製したコーティング用ポリマー溶液に、支持多孔膜または複合多孔膜を一定時間浸漬した後、取り出し、ニップロールなどで絞る、またはエアーや窒素ガスなどを吹き付けて余分のコーティング用ポリマー溶液を除去する方法が好ましく用いられる。連続プロセスおよびバッチプロセスのいずれも採用することができる。

支持多孔膜または複合多孔膜のコーティング用ポリマー溶液への浸漬時間は0.5～60秒が好ましく、1～30秒がより好ましく、2～10秒が最も好ましい。浸漬時間が0.5秒未満であると、コーティングが不均一、かつ、不十分になる場合があり、60秒を越えても、コーティング量はほとんど増加しない。また多孔膜の種類によっては、それ自体の膨潤などが起こるケースが現れる場合がある。

【0053】

本発明の製造方法によれば、多孔膜が支持多孔膜表面に形成される過程において、多孔膜が支持多孔膜の微細な表面凹凸（支持多孔膜が不織布やメッシュのような繊維状媒体の場合には繊維交絡部）に侵入するため、支持多孔膜と多孔膜との強固な接着状態を実現することが可能となる。これに対し、従来のように、一旦ガラスのような固体基板上に多孔膜を成膜し、それを剥がして、単に支持多孔膜に重ね合わせただけでは、多孔膜と支持多孔膜は接着されていないので、例えば、引張ることによって両者にずれが生じて簡単に多孔膜に破損が発生する。

本発明の製造方法によって得られる複合多孔膜は、多孔膜を含めた複合多孔膜の強度が極めて高いので、使用の際の取り扱いが非常に容易である。またロール状、円筒状、ブリーツ状などの種々の形態に加工して使用することも容易になる。

【0054】

本発明で用いられる測定法は以下のとおりである。

(1) 多孔膜の平均孔直径D、孔直径の標準偏差 σ 、開孔率および貫通孔の割合

多孔膜の平均孔直径D、孔直径の標準偏差 σ および開孔率は、多孔膜の膜平面に対する垂直方向からの光学顕微鏡または走査型電子顕微鏡写真を撮影し、得られる平面像（写真）にて観測される多孔膜の孔群（貫通孔と非貫通孔をあわせたもの）を画像解析ソフトImage-Pro Plus（Media Cybernetics（株）製、Version 4.0 for Windows（登録商標））を用いてピックアップし、これを画像解析することによって測定する。

【0055】

具体的には、複合多孔膜の中心付近から直径25mmの円形サンプルを打ち抜き、その円形の中心（点A）、および点Aにて直交する2本の直線と円周とが交わる4つの交点をB'、C'、D'、E'とし、それら4つのと点Aとの4つの中点をそれぞれB、C、D、Eとする。それらA～Eの5点について、走査型電子顕微鏡写真（日立製作所製S-3000N）を、多孔膜が接着した側の膜面の垂直方向から撮影する（1000～3000倍）。

こうして得られた5枚の写真を画像解析ソフトに取り込み、各写真において約200個の孔を含んだ画像範囲を無作為に選択して画像のコントラストを解析できるように十分に調整し、暗部領域（孔領域）を自動抽出する。さらに抽出された各暗部領域の中から孔部分とは明らかに異なるものを手動削除し、選択した5つの画像範囲に含まれる孔の平均孔直径をそれぞれ計算する。次いで、5つの写真の値を平均化して「平均孔直径D」を算出する。

【0056】

孔直径の標準偏差 σ は、上記の「平均孔直径D」を規定した5つの画像範囲におけるそれぞれの孔直径の標準偏差をさらに平均化した値である。「開孔率」は、同じ画像範囲において得られた5つの開孔率を平均化したものである。

貫通孔の割合は、上記のD、 σ および開孔率を算出したそれぞれ5つの画像領域において、各写真に含まれる全孔数をN1、そのうち貫通している状態の孔数をN2とすると、両者を数えて $(N2/N1) \times 100$ (%)の値を計算し、それら5つの平均値として算出する。

【0057】

(2) 複合多孔膜、およびハニカム状多孔膜（下記の比較例で得られるハニカム状多孔膜、以下同じ）の膜厚の測定

複合多孔膜、またはハニカム状多孔膜を、走査型電子顕微鏡用の円盤状試料台に両面テープなどを用いて緩やかに接着固定して白金蒸着する（蒸着膜厚は約12nmになるように設定）。これを走査型電子顕微鏡（株）日立製作所製S-3000Nで観察し、膜の真横方向（膜平面方向）から膜断面が写った写真を撮影し、この写真の膜断面から、写真に記載されたスケールをもとに、複合多孔膜およびそれを構成する多孔膜、またはハニカム状多孔膜の膜厚を測定する。

断面観察のためのサンプルは、一般的に走査型電子顕微鏡観察の前処理として行われるように、エタノールに浸漬した後、液体窒素中にて凍結し、それを割断して作成した。

【0058】

(3) 支持多孔膜の平均気孔径の測定

平均気孔径は、パームポロメーター（Porous Materials, Inc. 製）を用い、ASTM-F316-86に記載されているバブルポイント法に準じて評価する。測定には、支持多孔膜の孔内部まで十分に濡れる液体を用いる。

【0059】

(4) 接着性試験

複合多孔膜を10mm×10mmの正方形に切り、試験片とする。これを50mlの水を入れた50mlビーカーに投入し、30分浸漬する。その後、長さ25mmの撈拌子（最太部直径8mm）を入れ、200rpmの速さで30分撈拌して、複合多孔膜から多孔膜が剥離するか否かを観察し、剥離しなかった場合を○、剥離した場合を×として評価する。

【0060】

(5) 簡易引っ張り試験

複合多孔膜、またはハニカム状多孔膜を、15×25mmに切り試験片とする。各試験片の両端（短辺部）から5mmのところをそれぞれクリップ（LION社製バインダークリップ No. 107）ではさみ、片方を固定して膜を垂直につるす。他方のクリップに30または50gのおもりを付けて、多孔膜が切れるかどうか観察する。50gでも切れ

なかった場合を○（引っ張り強度は50g以上）、30gで切れた場合（引っ張り強度は30g未満）を×として評価する。

【0061】

（6）透水性試験

複合多孔膜を25mmφの円形に打ち抜いたもの、またはハニカム状多孔膜を、透水性を比較したい複合多孔膜の成膜に用いた支持多孔膜（本実施例ではコーティング不織布）と重ね合わせて同じく25mmφの円形に打ち抜いたものを市販のフィルターホルダー（ミリポア（株）製の25mm Holder for Nuclepore Filters）にセットし（何れも多孔膜が水入口側となるようにセットする）、透水試験を行う。透水試験は、上記フィルターホルダーの水入口側に50ml用ディスポシリンジ（テルモ社製）を直結して垂直に立て、フィルターサンプルを約1mlのエタノールにて湿らせた後、ディスポシリンジに蒸留水を充填し、蒸留水がシリンジの目盛り60mlから30mlまで自然落下する時間を測定し、透水量を算出する。

【実施例】

【0062】

以下に、本発明を実施例及び比較例に基づき具体的に説明する。本発明はこれらによってなんら限定されるものではない。

【0063】

〔実施例1〕

1-1. 支持多孔膜の準備

親水化剤として2-ヒドロキシエチルメタクリレート（HEMA、三菱レーヨン（株）製の重合体（PHEMA）の1.0wt%のエタノール溶液を調整し、これをポリエチレンフタレート（PET）製不織布にコーティングした。

具体的には、このPHEMA溶液にPET不織布を浸漬時間が5秒になるように連続的に浸漬したのち、ニップロールにはさんで通過させて余分なコーティング溶液を除去し、乾燥してコーティング不織布反を得た。

【0064】

PET不織布（旭化成（株）製；マイクロウエップ（登録商標））は、平均繊維径1.2μm、平均気孔径が6.3μm、目付け量40g/m²（不織布1m²あたりの繊維重量）、厚み0.2mmであった。

PHEMAは、HEMAを、エタノール中、アゾビスイソブチロニトリル（AIBN）を開始剤としてラジカル重合して得られたものである。重量平均分子量M_wは4.1×10⁵（GPC法、標準ポリスチレン換算）であった。

1-2. 複合多孔膜の成膜

クロロホルムを溶媒として、ポリ-ε-カプロラクトン（PCL）（和光純薬工業（株）製、平均分子量約70,000～100,000）とポリアクリルアミド系両親媒性ポリマー（化学式（1））を溶質とする1g/Lの疎水性有機溶媒溶液を調整した。PCL/ポリアクリルアミド系両親媒性ポリマーは重量比で9/1であった。

【0065】

化学式（1）のポリアクリルアミド系両親媒性ポリマーは、ユニットmとユニットnのモル比がm/n=4/1のランダムコポリマーである。

ポリアクリルアミド系両親媒性ポリマーは、ドデシルアクリロイルアミド（CH₂=CH-CONH-C₁₁H₂₂-CH₃）（Aモル）と6-アクリルアミドヘキサン酸（CH₂=CH-CONH-C₅H₁₀-COOH）（Bモル）をA/B=4/1のモル比にてベンゼン中、AIBNを開始剤とするラジカル重合法により製造した（モノマー濃度6wt%、重合温度60℃）。得られた両親媒性ポリマーの重量平均分子量M_wは2.5×10⁴であった（GPC法、標準ポリスチレン換算）。

【0066】

6-アクリルアミドヘキサン酸は、塩化アクリロイル（アルドリッチ（株）製）と6-アミノヘキサン酸（アルドリッチ（株）製）を水溶媒中、0℃で脱塩化水素反応して合成

した。ドデシルアクリロイルアミドは、塩化アクリロイルとドデシルアミン（アルドリッチ（株）製）をクロロホルム溶媒中、0℃で脱塩化水素反応して合成した。

次に、1-1で準備したコーティング不織布を一边90mmの正方形に切り、ピーカー中にて純水に浸漬し、超音波洗浄器で5分間脱気しながら十分に水を保持させた。この水を充分保持した不織布（含水不織布）をピーカーから取り出してガラス板上におき、さらに一边80mmの正方形を打ち抜いた厚さ1mmの金属枠を、金属枠の打ち抜き部全面から含水不織布が露出するように不織布上に重ねて配置し、ガラス板、含水不織布、金属枠を重ねた状態でクリップで固定した。

【0067】

この含水不織布が露出した金属枠の打ち抜き部に、準備しておいたPCLとポリアクリルアミド系両親媒性ポリマーを含むクロロホルム溶液を、静かに4ミリリットル流し入れ、室温25℃、相対湿度40%の恒温恒湿室中にて、溶液表面に相対湿度60%のエアを6リットル/分で吹き付けクロロホルム除去を行って、含水不織布上にPCLを主成分とする多孔膜を形成させた。続いて金属枠をはずし、室温で不織布を風乾し、複合多孔膜を得た。得られた複合多孔膜の膜厚は約240 μ m、多孔膜の膜厚は約4 μ m、D、 σ /D、開孔率および貫通孔の割合は表1に示した通りであった。

得られた複合多孔膜の表面を、多孔膜側から撮影した走査型電子顕微鏡写真を図1（1000倍）および図2（3000倍）に示す。この図から、多孔膜の孔を通して支持多孔膜である不織布の構造を観察することができる。多孔膜表面には、不織布を構成する繊維が多孔膜に侵入し、その結果部分的に孔が閉塞している状態も観察することができる。

【0068】

得られた複合多孔膜の接着性試験を行った結果、多孔膜は支持多孔膜から分離することはなかった。簡易引っ張り試験では、50gでも試験片が切れることは無く、多孔膜に亀裂なども見当たらなかった。純水の透水性試験を行ったところ、12.8ml/cm²・minの透水量が得られた。

後述する比較例1では、得られるハニカム状多孔膜の貫通性は非常に悪く、透水性も低かったが、本発明の製造方法を用いればミクロンサイズの対象物の分離を行う多孔膜を高い貫通性にて片表面に有し、しかも取り扱い容易な実用的強度を持つ複合多孔膜が得られることがわかる。

【0069】

【実施例2】

疎水性有機溶媒溶液を、溶媒としてクロロホルムの代わりにクロロホルム/トルエン（95/5、重量比）の混合溶媒を用いる以外は、実施例1と同様にして複合多孔膜を得た。

得られた複合多孔膜の膜厚は約240 μ m、多孔膜の膜厚は約5 μ m、D、 σ /D、開孔率および貫通孔の割合は表1に示した通りであった。

【0070】

得られた複合多孔膜の接着性試験を行った結果、多孔膜は支持多孔膜から分離することはなかった。簡易引っ張り試験では、50gでも試験片が切れることは無く、多孔膜に亀裂なども見当たらなかった。純水の透水性試験を行ったところ、20.4ml/cm²・minの透水量が得られた。

後述する比較例2でも、得られるハニカム状多孔膜の貫通性は不十分であり、透水性も低かったが、本発明の製造方法を用いればミクロンサイズの対象物の分離を行う多孔膜を高い貫通性にて片表面に有し、しかも取り扱い容易な実用的強度を持つ複合多孔膜が得られることがわかる。

【0071】

【実施例3】

疎水性有機溶媒溶液を、溶媒としてクロロホルムの代わりにクロロホルム/トルエン（90/10、重量比）の混合溶媒を用いる以外は、実施例1と同様にして複合多孔膜を得た。

得られた複合多孔膜の膜厚は約 $240\ \mu\text{m}$ 、多孔膜の膜厚は約 $5\ \mu\text{m}$ 、 D 、 σ/D 、開孔率および貫通孔の割合は表 1 に示した通りであった。

得られた複合多孔膜で接着性試験を行った結果、多孔膜は支持多孔膜から分離することはなかった。簡易引っ張り試験では、 $50\ \text{g}$ でも試験片が切れることは無く、均一孔径多孔膜に亀裂なども見当たらなかった。純水の透水性試験を行ったところ、 $20.8\ \text{ml}/\text{cm}^2 \cdot \text{min}$ の透水量が得られた。

【0072】

〔実施例 4〕

疎水性有機溶媒溶液を、溶媒としてクロロホルムの代わりにクロロホルム/トルエン ($80/20$ 、重量比) の混合溶媒を用いる以外は、実施例 1 と同様にして複合多孔膜を得た。

得られた複合多孔膜の膜厚は約 $240\ \mu\text{m}$ 、多孔膜の膜厚は約 $4\ \mu\text{m}$ 、 D 、 σ/D 、開孔率および貫通孔の割合は表 1 に示した通りであった。

得られた複合多孔膜で接着性試験を行った結果、多孔膜は支持多孔膜から分離することはなかった。簡易引っ張り試験では、 $50\ \text{g}$ でも試験片が切れることは無く、多孔膜に亀裂なども見当たらなかった。純水の透水性試験を行ったところ、 $13.6\ \text{ml}/\text{cm}^2 \cdot \text{min}$ の透水量が得られた。

【0073】

〔実施例 5〕

疎水性有機溶媒溶液を、溶媒としてクロロホルムの代わりにベンゼンを用いる以外は、実施例 1 と同様にして複合多孔膜を得た。

得られた複合多孔膜の膜厚は約 $240\ \mu\text{m}$ 、多孔膜の膜厚は約 $5\ \mu\text{m}$ 、 D 、 σ/D 、開孔率および貫通孔の割合は表 1 に示した通りであった。

得られた複合多孔膜で接着性試験を行った結果、多孔膜は支持多孔膜から分離することはなかった。簡易引っ張り試験では、 $50\ \text{g}$ でも試験片が切れることは無く、多孔膜に亀裂なども見当たらなかった。純水の透水性試験を行ったところ、 $13.3\ \text{ml}/\text{cm}^2 \cdot \text{min}$ の透水量が得られた。

【0074】

〔比較例 1〕

実施例 1 で作成した PCL/ポリアクリルアミド系両親媒性ポリマーのクロロホルム溶液 $4\ \text{ml}$ を、内径 $90\ \text{mm}$ のガラスシャーレ中に注ぎ、室温 25°C 、相対湿度 40% の恒温恒湿室中にて、溶液表面に相対湿度 60% のエアを $6\ \text{リットル}/\text{分}$ で吹き付けてクロロホルム除去を行って PCL を主成分とするハニカム状多孔膜を形成させた。シャーレ上の多孔膜はエタノールを加えて剥離し、リング状の支持枠に付着固定して取り出した。

【0075】

得られたハニカム状多孔膜の膜厚は約 $6\ \mu\text{m}$ であり、エア吹き付け側の D 、 σ/D および開孔率は表 1 に示した通りであったが、裏面の開孔性が悪く、純水の透水性は僅か $2.93\ \text{ml}/\text{cm}^2 \cdot \text{min}$ であった。また得られたハニカム状多孔膜は膜強度が低く、簡易引っ張り試験を行った結果、 $30\ \text{g}$ で試験片が切れ実用的な強度がないことが分かった。

【0076】

〔比較例 2〕

実施例 2 にてクロロホルム/トルエン混合溶媒 ($95/5$ 、重量比) を用いて作成した PCL/ポリアクリルアミド系両親媒性ポリマーの疎水性有機溶媒溶液を、PCL/ポリアクリルアミド系両親媒性ポリマーのクロロホルム溶液の代わりに用いる以外は比較例 1 と同様にしてハニカム状多孔膜を得た。

得られたハニカム状多孔膜の膜厚は約 $6\ \mu\text{m}$ であり、エア吹き付け側の D 、 σ/D および開孔率は表 1 に示した通りであったが、裏面の開孔性が悪く、純水の透水性は $6.92\ \text{ml}/\text{cm}^2 \cdot \text{min}$ であった。また得られたハニカム状多孔膜は膜強度が低く、簡易引っ張り試験を行った結果、 $30\ \text{g}$ で試験片が切れ実用的な強度がないことが分かった。

【0077】

〔比較例3〕

実施例3にてクロロホルム／トルエン混合溶媒（90／10、重量比）を用いて作成したPCL／ポリアクリルアミド系両親媒性ポリマーの疎水性有機溶媒溶液を、PCL／ポリアクリルアミド系両親媒性ポリマーのクロロホルム溶液の代わりに用いる以外は比較例1と同様にしてハニカム状多孔膜を得た。

得られたハニカム状多孔膜の膜厚は約7 μ mであり、エアー吹き付け側のD、 σ ／Dおよび開孔率は表1に示した通りであったが、裏面の開孔性が悪く、純水の透水性は9.91ml／cm²・secであった。また得られたハニカム状多孔膜は膜強度が低く、簡易引っ張り試験を行った結果、試験片が切れ実用的な強度がないことが分かった。

【0078】

〔比較例4〕

実施例4にてクロロホルム／トルエン混合溶媒（80／20、重量比）を用いて作成したPCL／ポリアクリルアミド系両親媒性ポリマーの疎水性有機溶媒溶液を、PCL／ポリアクリルアミド系両親媒性ポリマーのクロロホルム溶液の代わりに用いる以外は比較例1と同様にしてハニカム状多孔膜を得た。

得られたハニカム状多孔膜の膜厚は約6 μ mであり、エアー吹き付け側のD、 σ ／Dおよび開孔率は表1に示した通りであったが、裏面の開孔性が悪く、純水の透水性は僅か8.15ml／cm²・minであった。また得られたハニカム状多孔膜は膜強度が低く、簡易引っ張り試験を行った結果、30gで試験片が切れ実用的な強度がないことが分かった。

【0079】

【表 1】

	疎水性有機溶媒溶液 の溶媒組成 (体積比)	支持多孔膜	多孔膜				透水量 (ml/cm ² ・min)	簡易 引っ張り 試験	接着性 試験
			D (μ m)	σ /D	開孔率 (%)	貫通孔の 割合(%)			
実施例1	クロロホルム	PET不織布	4.9	0.21	25	87	12.8	○	○
実施例2	クロロホルム/トルエン (95/5)	PET不織布	6.0	0.15	28	80	20.4	○	○
実施例3	クロロホルム/トルエン (90/10)	PET不織布	5.5	0.20	30	75	20.8	○	○
実施例4	クロロホルム/トルエン (80/20)	PET不織布	5.4	0.35	31	72	13.6	○	○
実施例5	ベンゼン	PET不織布	4.8	0.51	20	88	13.3	○	○
比較例1	クロロホルム	—	5.1	0.13	28	—	2.93	×	—
比較例2	クロロホルム/トルエン (95/5)	—	5.2	0.15	28	—	6.92	×	—
比較例3	クロロホルム/トルエン (90/10)	—	5.2	0.12	26	—	9.91	×	—
比較例4	クロロホルム/トルエン (80/20)	—	6.0	0.20	30	—	8.15	×	—

【産業上の利用可能性】

【0080】

本発明の複合多孔膜は良好な透水性を有し、さらに μ mオーダーまたはサブ μ mオーダーの孔径サイズとその高い均一性、高い開孔率を兼ね備え、しかも支持多孔膜によって高

い力学強度が付与されている。したがって、 μm オーダーの対象物、例えば、細胞類、細菌類、酵母類などの濾過（分離、回収）、さらには μm オーダーにおける精密なサイズ分離を必要とする用途において、メインフィルター、プレフィルターまたはファイナルフィルターとして広く使用することが可能である。

具体的には、高付加価値医薬品、食品、栄養剤などを製造するバイオプロセス領域における、バッチ式や循環式での細胞分離フィルターとして効果的に使用することが可能となる。

【0081】

医療領域においては、全血、赤血球製剤、血小板製剤、血漿製剤などに対する白血球除去フィルターとして、複合多孔膜単独でも、また従来のフィルター濾材と組み合わせて使用することが可能である。単独で用いる場合には、高い強度を有するため大きな濾過圧をかけても膜破れなどの心配のない薄型の白血球除去フィルターとして使用することができる。また従来の濾過材（例えば不織布や相分離型多孔膜など）と組み合わせて用いれば、極めて高い白血球除去性能を発現させることができる。フィルター内に充填する濾過材の半分程度を複合多孔膜に置換すれば、濾過材容量の小さい、すなわち、血液製剤ロスの非常に少ない高性能な白血球除去フィルターを提供することが可能となる。

【0082】

赤血球分離、白血球分離、血小板分離などの各種血液細胞分離フィルターとして、また全血からの血漿分離フィルターとして使用することも可能である。

非経口的に電解質溶液、薬剤、栄養剤などを静脈投与する際に、混入異物（細菌や微粒子物質）を除去するためのIVフィルター、末梢血、臍帯血、骨髓を初めとする造血幹細胞ソースからの白血球系細胞回収フィルター、単核球回収フィルター、造血幹細胞回収用フィルター、各種臓器の再生医療分野における細胞分離フィルターとして使用することも可能である。

【0083】

支持多孔膜を内側にした状態でヒートシールして袋状シートに加工すれば、細胞の共培養における異種細胞の隔膜として使用可能である。例えば、上記の袋状シートを適当な細胞培養液に浸し、袋内部の支持多孔膜を足場として、ある種の細胞（例えば、ストローマ細胞）を培養し、一方、袋状シートの外側で別種の細胞（例えば造血幹細胞）を培養すれば、多数の多孔膜の孔を介して異種細胞が交じり合うことなく効果的にコンタクトすることにより、異種細胞による細胞増幅機能（例えば、ストローマ細胞による造血幹細胞の増幅機能）を最大限に発現させる共培養用細胞隔膜として使用できる。

その他、本発明の複合多孔膜は、インクなどの均一分散媒体として孔版印刷におけるマスターなどの電子材料分野に使用することが可能である。

【図面の簡単な説明】

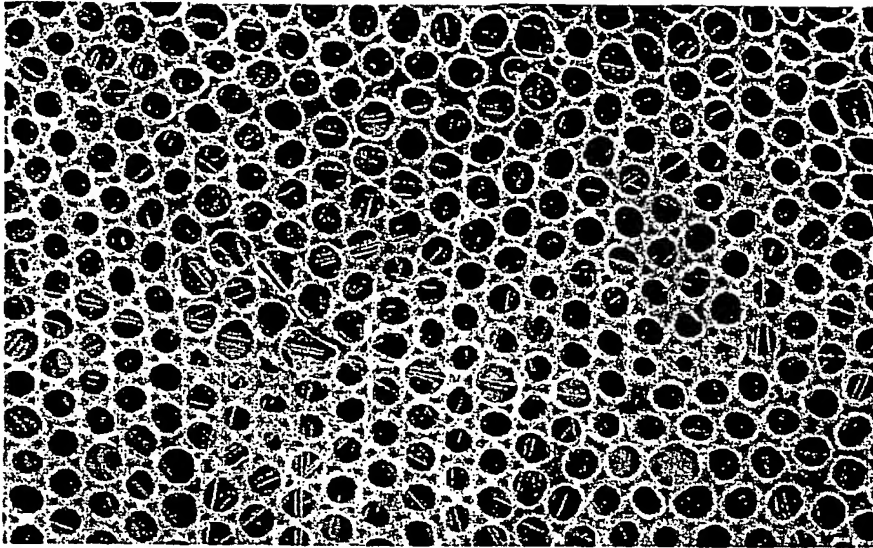
【0084】

【図1】実施例1で得られた複合多孔膜の、多孔膜側表面の走査型電子顕微鏡写真（1000倍）である。

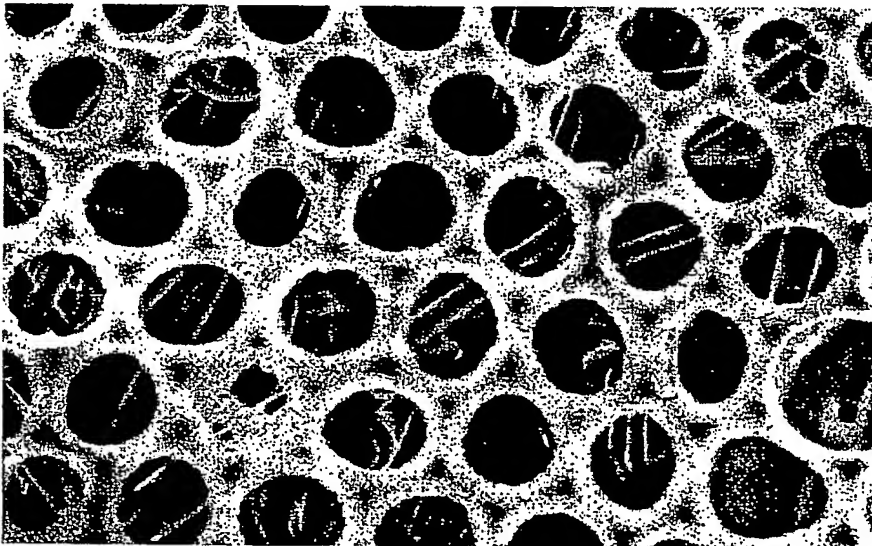
【図2】実施例1で得られた複合多孔膜の、多孔膜側表面の走査型電子顕微鏡写真（3000倍）である。

【書類名】図面

【図1】



【図2】



【書類名】要約書**【要約】**

【課題】 μm オーダーの孔径、高い孔径均一性および高い開孔率を有することにより、ミクロンサイズの対象物（例えば、培養細胞、血液細胞類）の効果的、かつ、効率的な分離、精密なサイズ分離、および良好な透水性が期待され、しかも充分な力学的強度を有することにより、使用上の取り扱いが容易であり、種々のフィルター形態への加工が可能な分離膜材料を提供すること。

【解決手段】 有機高分子化合物からなる少なくとも一枚の多孔膜と、これに隣接する少なくとも一枚の支持多孔膜とからなる複合多孔膜であって、多孔膜に隣接する支持多孔膜面の少なくとも一部において、多孔膜を構成する有機高分子化合物が支持多孔膜中に侵入しており、多孔膜の膜平面を顕微鏡写真により観察した場合の、多孔膜の開孔率は10～90%、平均孔直径 D (μm)は $0.1 \leq D \leq 50$ 、孔直径の標準偏差 σ (μm)は $0 \leq \sigma/D \leq 0.6$ であって、かつ、多孔膜が有する貫通孔の割合が30%以上であり、支持多孔膜は平均気孔径 $1 \mu\text{m}$ 以上の連通孔を有することを特徴とする複合多孔膜。

【選択図】 図1。

特願 2 0 0 3 - 2 8 8 8 8 2

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [0 0 0 0 0 0 0 3 3]

1. 変更年月日 2 0 0 1 年 1 月 4 日

[変更理由] 名称変更

住 所 大阪府大阪市北区堂島浜 1 丁目 2 番 6 号

氏 名 旭化成株式会社

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.